

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

20.12.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 4 月 1 4 日
Date of Application:

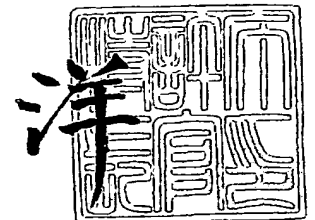
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 1 1 8 6 8 6
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 4 - 1 1 8 6 8 6]

出 願 人 宇 部 興 産 株 式 会 社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 2 月 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



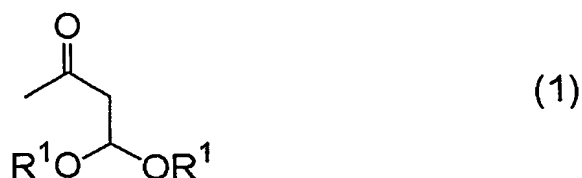
【書類名】 特許願
【整理番号】 TSP040404
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D309/30
【発明者】
 【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
 宇部興産株式会社 宇部研究所内
 【氏名】 西野 繁栄
【発明者】
 【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
 宇部興産株式会社 宇部研究所内
 【氏名】 弘津 健二
【発明者】
 【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
 宇部興産株式会社 宇部研究所内
 【氏名】 島 秀好
【発明者】
 【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
 宇部興産株式会社 宇部研究所内
 【氏名】 鈴木 忍
【特許出願人】
 【識別番号】 000000206
 【氏名又は名称】 宇部興産株式会社
 【代表者】 常見 和正
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 012254
 【納付金額】 16,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

(A) 塩基の存在下、一般式 (1)

【化 1】



(式中、R¹ は、アルキル基を示す。)

で示される 1,1-ジアルコキシブタン-3-オンと一般式 (2)

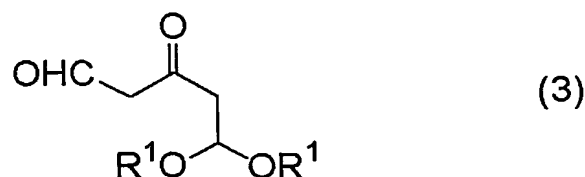
【化 2】



(式中、R² は、アルキル基を示す。)

で示されるギ酸アルキルとを、有機溶媒中で反応させて、一般式 (3)

【化 3】



(式中、R¹ は、前記と同義である。)

で示される 5,5-ジアルコキシ-3-オキソペンタナール (その等価体も含む) の塩を得、更に、これに酸を反応させて、式 (4)

【化 4】



で示される ピラン-4-オンを主成分とする粗生成物を製造する環化反応工程、

(B) 次いで、金属触媒の存在下、ピラン-4-オンを主成分とする粗生成物と水素とを、非プロトン性溶媒とアルコール溶媒の混合溶媒中で反応させて、式 (5)

【化 5】



で示される テトラヒドロピラン-4-オンを製造する還元反応工程、

の二つの工程を含んでなることを特徴とする、テトラヒドロピラン-4-オンの製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】テトラヒドロピラン-4-オンの製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、テトラヒドロピラン-4-オンの製造方法に関する。テトラヒドロピラン-4-オンは、医薬・農業等の原料や合成中間体として有用な化合物である。

【背景技術】

【0002】

従来、ピラン-4-オンを製造する方法としては、例えば、ナトリウムメトキシドの存在下、エーテル中にて、4-メトキシ-3-ブテン-2-オンとギ酸メチルとを反応させてホルミル誘導体のナトリウム塩を析出させ、次いで、これに塩化水素のメタノール溶液を反応させた後に中和及び減圧蒸留して、1,5,5-トリメトキシ-1-ペンテン-3-オンを主成分とする混合物を得、更に、濃塩酸中で一晩放置した後に中和及び抽出して、ピロン-4-オンを製造する方法が知られている（例えば、特許文献1参照）。更に、ピラン-4-オンからテトラヒドロピラン-4-オンを製造する方法としては、例えば、ラネーニッケルの存在下、ピラン-4-オンと水素とを、常圧下、エタノール中にて室温で3時間反応させて、収率58%でテトラヒドロピラン-4-オンを製造する方法（例えば、非特許文献1参照）や、パラジウム／炭酸スカンジウムの存在下、ピラン-4-オンと水素とを、加圧下、メタノール中にて20℃で30分間反応させて、収率75%でテトラヒドロピラン-4-オンを製造する方法（例えば、非特許文献2参照）が開示されている。

しかしながら、ピラン-4-オンを製造する方法においては、中間体であるホルミル誘導体のナトリウム塩を一旦析出させなければならず、又、取り扱いの難しい塩化水素のメタノール溶液を使用しなければならない上に、反応操作が繁雑で、且つ反応時間が極めて長いという問題があり、又、ピラン-4-オンからテトラヒドロピラン-4-オンを製造する方法においては、目的物の収率向上のために、触媒活性の調整を行わなければならない等の細かい操作が必要であり、ピラン-4-オンの工業的な製法としては不利であった。

【0003】

【特許文献1】特公昭47-29512号公報

【非特許文献1】Bulletin de la Societe Chimique de France, 1959, 36.

【非特許文献2】Helv. Chim. Acta., 31, 65(1948)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、安価な原料より、簡便な方法によって、高収率でピラン-4-オンを得る、工業的に好適なピラン-4-オンの製法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の課題は、(A) 塩基の存在下、一般式(1)

【0006】

【化1】



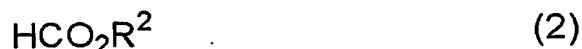
【0007】

(式中、R¹ は、アルキル基を示す。)

で示される1,1-ジアルコキシブタン-3-オンと一般式(2)

【0008】

【化2】



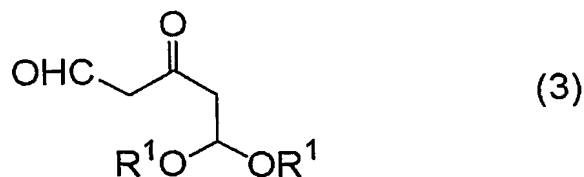
【0009】

(式中、 R^2 は、アルキル基を示す。)

で示されるギ酸アルキルとを、有機溶媒中で反応させて、一般式 (3)

【0010】

【化3】



【0011】

(式中、 R^1 は、前記と同義である。)

で示される5,5-ジメトキシ-3-オキソペンタナール (その等価体も含む) の塩を得、更に、これに酸を反応させて、式 (4)

【0012】

【化4】



【0013】

で示されるピラン-4-オンを主成分とする粗生成物を製造する環化反応工程、

(B) 次いで、金属触媒の存在下、ピラン-4-オンを主成分とする粗生成物と水素とを、非プロトン性溶媒とアルコール溶媒の混合溶媒中で反応させて、式 (5)

【0014】

【化5】



【0015】

で示されるテトラヒドロピラン-4-オンを製造する還元反応工程、

の二つの工程を含んでなることを特徴とする、テトラヒドロピラン-4-オンの製造方法によって解決される。

【発明の効果】

【0016】

本発明により、安価な原料より、簡便な方法によって、高収率でテトラヒドロピラン-4-オンを得る、工業的に好適なテトラヒドロピラン-4-オンの製法を提供することが出来る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

(A) 環化反応工程

本発明の環化反応工程は、塩基の存在下、一般式 (1) で示される1,1-ジアルコキシブタン-3-オンと一般式 (2) で示されるギ酸アルキルとを、有機溶媒中で反応させて、一般式 (3) で示される5,5-ジアルコキシ-3-オキソペンタナール (その等価体も含む) の

塩を得、更に、これに酸を反応させて、式(4)で示されるピラン-4-オンを主成分とする粗生成物を製造する工程である。

【0018】

本発明の環化反応工程で使用する1,1-ジアルコキシブタン-3-オンは、前記の一般式(1)で示される。その一般式(1)において、 R^1 は、アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0019】

本発明の環化反応工程で使用するギ酸アルキルは、前記の一般式(2)で示される。その一般式(2)において、 R^2 は、アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0020】

前記ギ酸アルキルの使用量は、1,1-ジアルコキシブタン-3-オン1モルに対して、好ましくは1.0~5.0モル、更に好ましくは1.1~3.0モルである。

【0021】

本発明の環化反応工程において使用する塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩が挙げられるが、好ましくはアルカリ金属アルコキシド、更に好ましくはナトリウムメトキシド、カリウムメトキシドが使用される。なお、これらの塩基は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0022】

前記塩基の使用量は、1,1-ジアルコキシブタン-3-オン1モルに対して、好ましくは1.0~5.0モル、更に好ましくは1.1~3.0モルである。

【0023】

本発明の環化反応工程において使用する有機溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブチルアルコール、エチレングリコール、トリエチレングリコール等のアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類；*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン等のアミド類；*N,N'*-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類が挙げられるが、好ましくはニトリル類、スルホキシド類、アミド類、芳香族炭化水素類、更に好ましくはニトリル類が使用される。なお、これらの有機溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0024】

前記有機溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、1,1-ジアルコキシブタン-3-オン1gに対して、好ましくは0.5~50g、更に好ましくは1~10gである。

【0025】

本発明の環化反応工程において使用する酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸類；ギ酸、酢酸等のカルボン酸類；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機スルホン酸類が挙げられるが、好ましくは鉱酸類、更に好ましくは塩酸、硫酸が使用される。なお、これらの酸は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

。

【0026】

前記酸の使用量は、1,1-ジアルコキシブタン-3-オン1モルに対して、好ましくは1.0~2

0モル、更に好ましくは1.1~6.0モルである。

【0027】

本発明の環化反応工程は、例えば、1,1-ジアルコキシブタン-3-オン、ギ酸アルキル、塩基及び有機溶媒を混合し、好ましくは-30~120℃、更に好ましくは-20~100℃で、攪拌しながら反応させて5,5-ジアルコキシ-3-オキソペンタナールの塩を得、次いで、酸を添加して、好ましくは-30~120℃、更に好ましくは-20~100℃で、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。なお、その際の反応圧力は特に制限されない。

【0028】

なお、本発明の環化反応工程によって、ピラン-4-オンを主成分とする粗生成物が得られるが、本発明においては、反応終了後、ピラン-4-オンの単離・精製を行わずに、反応液をそのまま又は濃縮等の処理を施した後に、次の工程に使用する。

【0029】

(B) 還元反応工程

本発明の還元反応工程は、金属触媒の存在下、ピラン-4-オンを主成分とする粗生成物と水素とを、非プロトン性溶媒とアルコール溶媒の混合溶媒中で反応させて、テトラヒドロピラン-4-オンを製造する工程である。

【0030】

本発明の反応において使用する金属触媒としては、パラジウム、白金及びニッケルからなる群より選ばれる少なくともひとつの金属原子を含むものであり、具体的には、例えば、パラジウム/炭素、パラジウム/硫酸バリウム、水酸化パラジウム/白金、白金/炭素、硫化白金/炭素、パラジウム-白金/炭素、酸化白金、ラネーニッケル等が挙げられる。なお、これらの金属触媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0031】

前記金属触媒の使用量は、金属原子換算で、1,1-ジアルコキシブタン-3-オン1モルに対して、好ましくは0.00001~0.5モル、更に好ましくは0.00002~0.1モルである。

【0032】

本発明の反応において使用する水素の量は、1,1-ジアルコキシブタン-3-オン1モルに対して、好ましくは0.1~20モル、更に好ましくは0.2~10モルである。

【0033】

本発明の反応において使用する混合溶媒とは、非プロトン性溶媒とアルコール溶媒との混合溶媒であり、混合溶媒中のアルコール溶媒は、好ましくは1~95容量%、更に好ましくは5~90容量%である。又、前記混合溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性によって適宜調節するが、ピラン-4-オンを主成分とする粗生成物1gに対して、好ましくは0.5~50g、更に好ましくは1~20gである。

【0034】

前記非プロトン性溶媒としては、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のカルボン酸エステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくは芳香族炭化水素類、更に好ましくはトルエン、キシレンが使用される。なお、これらの非プロトン性溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0035】

前記アルコール溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、t-ブチルアルコールが挙げられる。なお、これらのアルコール溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0036】

本発明の反応は、例えば、水素ガス雰囲気にて、ピラン-4-オンを主成分とする粗生成物、金属触媒、芳香族系溶媒及びアルコール溶媒を混合し、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは0~100℃、更に好ましくは5~6

0℃であり、反応圧力は、好ましくは0.1~10MPa、更に好ましくは0.1~1MPaである。

【0037】

なお、最終生成物であるテトラヒドロピラン-4-オンは、反応終了後、中和、抽出、濾過、濃縮、蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

【実施例】

【0038】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0039】

実施例1（テトラヒドロピラン-4-オンの合成）

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積1000mlのガラス製フラスコに、ナトリウムメトキシド81.7g(1.51mol)及びアセトニトリル400mlを加え、氷浴中、液温を12℃以下に保ちながら、1,1-ジメトキシブタン-3-オン100g(0.76mol)とギ酸メチル68.2g(1.14mol)の混合液をゆるやかに滴下した。滴下終了後、17~22℃にて4時間反応させ、5,5-ジメトキシ-3-オキソペンタナール（その等価体を含む）のナトリウム塩を含む反応液を得た。

次いで、攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積2000mlのガラス製フラスコに、12mol/l塩酸277ml(3.32mol)を加え、氷浴中、液温を12℃以下に保ちながら、前記5,5-ジメトキシ-3-オキソペンタナール（その等価体を含む）のナトリウム塩を含む反応液をゆるやかに滴下した。滴下終了後、17~22℃にて16時間反応させた。

反応終了後、液温を0℃以下に保ちながら、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液350g(1.81mol)をゆるやかに滴下して中和し、滴下終了後、析出した固体を濾過した。その後、濾液を減圧下で濃縮し、濃縮物にトルエン300mlを加えて共沸脱水させた（この操作を4回繰り返した）。この溶液に、酢酸エチル500ml及び飽和塩化ナトリウム水溶液500mlを加えて攪拌させた。攪拌終了後、有機層と水層を分液した後、水層を酢酸エチル500mlで2回抽出し、抽出液と有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した後、更にトルエン300mlを加えて不溶物を濾過した。再び濾液を濃縮し、茶色液体として、ピラン-4-オンを主成分とする粗生成物36.1gを得た。

攪拌装置、温度計及び水素を充填した風船を備えた内容積20mlのガラス製フラスコに、ピラン-4-オンを主成分とする粗生成物32.3g、5質量%パラジウム／炭素6.5g(50%含水品；パラジウム原子として1.5mmol)、トルエン162ml及びエタノール24mlを加え、水素雰囲気下、攪拌しながら室温で8.5時間反応させた。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮し、濃縮物を減圧蒸留（55~65℃、933Pa）し、無色液体としてテトラヒドロピラン-4-オン10.18gを得た（1,1-ジメトキシブタン-3-オン基準の単離収率：14.9%）。

【産業上の利用可能性】

【0040】

本発明は、テトラヒドロピラン-4-オンの製造方法に関する。テトラヒドロピラン-4-オンは、医薬・農薬等の原料や合成中間体として有用な化合物である。

【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 本発明の課題は、安価な原料より、簡便な方法によって、高収率でピラン-4-オンを得る、工業的に好適なピラン-4-オンの製法を提供することである。

【解決手段】 本発明の課題は、

(A) 塩基の存在下、1,1-ジアルコキシブタン-3-オンとギ酸アルキルとを、有機溶媒中で反応させて、5,5-ジアルコキシ-3-オキソペンタナール（その等価体も含む）の塩を得、更に、これに酸を反応させて、ピラン-4-オンを主成分とする粗生成物を製造する環化反応工程、

(B) 次いで、金属触媒の存在下、ピラン-4-オンを主成分とする粗生成物と水素とを、非プロトン性溶媒とアルコール溶媒の混合溶媒中で反応させて、テトラヒドロピラン-4-オンを製造する還元反応工程、

の二つの工程を含んでなることを特徴とする、テトラヒドロピラン-4-オンの製造方法によって解決される。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-118686
受付番号	50400633935
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成16年 4月15日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 4月14日

特願 2 0 0 4 - 1 1 8 6 8 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 0 2 0 6]

1. 変更年月日	2 0 0 1 年 1 月 4 日
[変更理由]	住所変更
住 所	山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6
氏 名	宇部興産株式会社

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/018949

International filing date: 17 December 2004 (17.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-118686
Filing date: 14 April 2004 (14.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 February 2005 (17.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☒ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.